

23148127

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶

B01D 71/68



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 96111729.X

[43]公开日 1997年6月4日

[11] 公开号 CN 1150918A

[22]申请日 96.6.29

[30]优先权

[32]95.6.30 [33]JP[31]166461/95

[71]申请人 东丽株式会社

地址 日本东京都

[72]发明人 小泽英俊 板垣一郎

西川宪治 田中和实

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 杨丽琴

权利要求书 3 页 说明书 19 页 附图页数 2 页

[54]发明名称 选择性渗透膜及其制造方法

[57]摘要

本发明涉及一种包括疏水性的和亲水性的聚合物的膜材料。该亲水性聚合物是由 10~50wt%的低分子量组分(分子量<100,000)和 90~50wt%的高分子量组分(分子量>100,000)组成的。可以使该膜材料进行不溶解处理,从而提供一种适用于渗析的选择性渗透膜。该膜材料可具有总质量传递系数(k_o),对于至少 30Å 的斯托克斯半径(通过使用葡萄糖的扩散试验测定的),为 $>0.025\text{cm/分}$ 和其对清蛋白的渗透率为 $<4\%$ 。

(BJ)第 1456 号

权 利 要 求 书

- 1、一种含有疏水性聚合物和亲水性聚合物的膜材料，其特征在于，该亲水性聚合物是由其分子量(用凝胶渗透色谱测定)为小于100,000的占亲水性聚合物总量10~50wt%的低分子量组分和其分子量(用凝胶渗透色谱测定)为100,000或更高的占亲水性聚合物总量90~50wt%的高分子量组分组成的。
- 2、按照权利要求1的膜材料，其中疏水性聚合物为聚砜和亲水性聚合物为聚乙烯基吡咯烷酮。
- 3、按照权利要求2的膜材料，其中聚乙烯基吡咯烷酮在膜中的含量为聚砜和聚乙烯基吡咯烷酮总重量的3~15%。
- 4、一种含有疏水性聚合物和亲水性聚合物的膜材料，其特征在于，该亲水性聚合物是由其分子量(用凝胶渗透色谱测定)为小于100,000的占亲水性聚合物总量10~50wt%的低分子量组分和其分子量(用凝胶渗透色谱测定)为100,000 或更高的占亲水性聚合物总量90~50wt%的高分子量组分组成，该膜材料含有交联基团。
- 5、按照权利要求4的膜材料，其中至少交联基的比例能使亲水性聚合物与疏水性聚合物交联。
- 6、按照权利要求4或5的膜材料，它在25 °C下可溶于至少一种极性有机溶剂中，且其在该极性有机溶剂中不溶部分的含量为膜材料总重量的2~15wt%。
- 7、按照权利要求6的膜材料，其中，在所说不溶物中，15- 40wt%的是由所说的疏水性聚合物提供，85-60wt%是由所说的亲水性聚

合物提供。

8、按照权利要求4-7的任一项的膜，其中疏水性聚合物是聚砜和亲水性聚合物是聚乙烯基吡咯烷酮。

9、按照从属于权利要求6的权利要求8的膜，其中极性有机溶剂是二甲基甲酰胺。

10、按照权利要求8或9的膜材料，其中聚乙烯基吡咯烷酮在膜中的含量为聚砜和聚乙烯基吡咯烷酮总重量的3~15wt%。

11、一种膜材料，其总质量传递系数(K_0)，对于至少30Å 的斯托克斯半径，通过使用葡萄糖的扩散试验测定的，为0.025cm/分或更高和其对清蛋白的渗透率为4%或更低。

12、按照权利要求11的膜材料，其对清蛋白的渗透率为3%或更低。

13、按照权利要求12的膜材料，其对清蛋白的渗透率为2%或更低。

14、按照前面任何一项权利要求的膜材料，在玻璃体选择渗透性过滤方法中的应用。

15、按照权利要求14中的应用，其中特征在于从透析液中除去内毒素。

16、一种用于透析的选择渗透性材料，含有按照权利要求1-13中任一项所要求的膜。

17、制备聚合性膜的方法，包括形成含有疏水性聚合物、亲水性聚合物和溶剂的溶液，该亲水性聚合物至少由各自具有不同分子量的两种组分组成，一种是其重均分子量低于100,000 的所说的低分子量组分，另一种是其重均分子量至少为100,000 的所说的高分子量组分，该溶剂可溶解疏水性聚合物和亲水性聚合物中的每一种，使所说的溶液成膜然后从该膜中除去该溶剂制得聚合物

膜。

18、按照权利要求17的方法，其中，在形成所说溶液的步骤中，添加剂被包括在其中，该添加剂基本上与亲水性聚合物是不相容的，而与亲水性聚合物和溶剂均是相容的，并且该方法也包括除去溶剂和添加剂。

19、按照权利要求17或18的方法，其中该溶液含有溶液总重量的1.8~20wt%的所说亲水性聚合物的高分子量组分。

20、按照权利要求17-19的任一项的方法，其中疏水性聚合物是聚砜和亲水性聚合物是聚乙烯基吡咯烷酮。

21、按照权利要求17-20的任一项的方法，其中的溶液中的亲水性聚合物是由所说的低分子量组分和高分子量组分的两种组分所组成，该高分子量组分具有的重均分子量至少五倍于低分子量组分重均分子量。

22、按照权利要求21的方法，其中低分子量组分在溶液中的含量为亲水性聚合物组分的20~70%。

23、按照权利要求17-22中任何一项的方法，它包括使膜经受不溶解化步骤的后续步骤。

24、按照权利要求23的方法，其中不溶解化作用是通过使该膜材料采用选自 γ -射线或电子束照射、加热或化学处理中的至少一种方法进行交联而完成的。

说明书

选择性渗透膜 及其制造方法

本发是涉及选择性渗透膜以及它们的制造方法。更具体地说，本发明涉及选择性渗透膜，当它们被用于血液处理时，通过控制膜中亲水性聚合物的分子量分布，可以长时间地保持高的血液过滤速率和低的清蛋白渗透性，并且对于含有尿毒素的中到高分子量的蛋白质具有高的选择渗透性，本发明也涉及此膜的制造方法。

象纤维素之类的天然材料和象聚砒、聚甲基丙烯酸甲酯（PMMA）和聚丙烯腈之类的合成聚合物膜材料已广泛地用于血液处理中的半渗透膜，并且尝试透析技术的各种研究业已完成，所说的透析技术的功能类似于人的肾脏对于患有慢性肾衰竭的患者进行血液处理。近期人们把这些膜的注意力集中在聚砒上，因为它有足够高的渗透性以便满足最新改进的透析技术。通常，聚砒已被广泛地用作耐热的热塑性工程塑料，用于汽车、电气设备、和医疗器械领域。然而，单独由聚砒制造的半渗透膜，由于分子间的内聚力强度太高和与血液的亲合力太低，这是由于它的疏水性所致，因此它不能用于血液处理。为了解决该问题，曾提出一种方法，其中通过加入然后再浸出一类成孔添加剂如亲水性聚合物和无机盐产生微孔，同时在该聚合物材料上形成亲水性表面以便

提供一种半渗透膜或反渗透膜。从此，出现了各种公开专利申请。所述为血液处理用的半透膜的制造方法包括下面所列的各种：

其中的一种方法是在制膜中加入金属盐；

其中的一种方法是在制膜中加入亲水性聚合物；和

其中的一种方法是在制膜中加入多元醇。

例如在JP-A-61-232860和JP-A-58-114702的场合，是在制膜中加入多元醇例如聚乙二醇，然而，由于不能充分的冲洗，而在膜中保留有残余的醇，这将会在透析过程中对患者的眼睛引起麻烦。而在JP-B-06-075667的情况下，披露一种使用聚乙烯基吡咯烷酮的制膜方法，但是，制得的膜，尽管在水中的渗透性能很高，但对于用于血液处理(透析)清蛋白的渗透性是太高了。在JP-A-62-121608中使用金属盐的情况下可能发生类似的情况。JP-A-6-233921提出一种中空纱线膜的制造方法，其中加入高分子量的亲水聚合物来增加粘度以使溶液的良溶剂可以用作总的芯液体。然而，该方法不能控制该膜的清蛋白的渗透性。而且也没有给出关于制得的中空纱线膜的扩散特性方面的叙述，也没有提供有关膜中的亲水性聚合物的分子量分布方面的资料。按照JP-B-02-018695披露的方法，一种高耐锈蚀性和易清洁性的膜可以通过加入高分子量的聚乙烯基吡咯烷酮且可达高含量(相对于聚砒)以便使大量的聚乙烯基吡咯烷酮保留在膜中，尽管这种高扩散性能作为该发明中的尝试未能实现。然而，JP-B-05-054373披露了一种膜，该膜是这样制备的：开始用由聚砒和相对低分子量的聚乙烯基吡咯烷酮组成的低粘度溶液制膜，最后通过洗涤几乎完全除去聚乙烯基吡咯烷酮。而且，这里并没有涉及到与残存在膜中的

亲水性聚合物分子量分布相关联的高扩散特性。经20多年由于透析的出现，因长时间透析引起的许多麻烦已被报导出来，尤其最近，现正把注意力集中到具有高分子量(20,000~40,000)的作为腕管综合症和其它透析综合症的诱因的蛋白质上。然而上面的专利公开从没有披露一种中空纱线膜在确实除去上述蛋白质的过程中能够起到或模拟出人的肾脏的作用。

针对待解决的上述问题进行深入研究之后，我们找到了一种按照本发明的选择性渗透膜，它使透析技术能在该膜对于清蛋白，一种有用的蛋白质的渗透性减至最小值的条件下进行，同时在同一时间里保持高的水渗透性，并有效地除去中到高分子量的引起尿毒症的蛋白质。我们也找到了一种制造这类膜的方法。

按照本发明的一个方面是提供一种含有疏水性聚合物和亲水性聚合物的渗透膜，其中亲水性聚合物是由亲水性聚合物总重量的10~50wt%的分子量为小于100,000的低分子量组分，和90~50wt%的分子量为100,000或更高的高分子量组分所组成。作为疏水性聚合物优选聚砜，作为亲水性聚合物优选聚乙烯基吡咯烷酮。按照本发明的另一个方面，是提供这样一种渗透膜它另外还含有交联基团。

本发明的另一个方面是提供一种选择性渗透膜，它具有的总质量传递系数(K)，对于至少 30\AA 的斯托克斯半径而言，为0.0025cm/分或更大，是通过使用葡萄聚糖的扩散试验测定的，并且它对清蛋白的渗透率为4%或更小，优选3%或更小，更优选2%或更小。

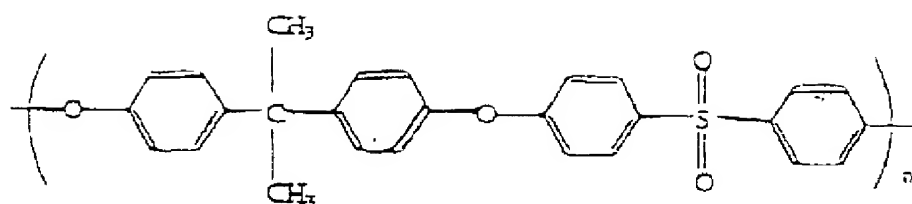
本发明其它方面还提供按照上述任何方面的膜在玻璃试管内

体外选择性渗透的过滤方法中的应用，例如，从透析液中除去内毒素，以及含有这一类膜的选择渗透性材料在透析中的使用。

本发明也还按照另外的方面提供一种制造聚合物膜的方法，该方法包括制备含有疏水性聚合物、亲水性聚合物和溶剂，最好还有添加剂，的溶液，其中亲水性聚合物是由分子量不同的两种或多种组分组成，所说的低分子量组分具有的分子量低于100,000，而所说的高分子量组分具有的分子量至少为100,000，并且该溶剂是能够溶解每一种疏水性聚合物和亲水性聚合物的那些溶剂，而且该溶剂与可共存的任何一种添加剂是相容的，使该溶液成膜之后再从膜中除去溶剂和添加剂(当存在时)，最后得到该聚合物膜。溶液中亲水性聚合物的高分子量组分的含量优选相对于该溶液总重量的1.8~20wt%。

在优选的方法中，聚乙烯基吡咯烷酮的低分子量组分在溶液中的含量为聚乙烯基吡咯烷酮总重量的20~70wt%。

作为疏水性聚合物，几乎任何一种工程塑料材料，例如聚砒、聚酰胺、聚酰亚胺、聚苯醚、或聚苯硫醚可被使用，但是聚砒树脂，特别是具有含亚苯基和砒基残部的芳砒聚合物是优选的，更特别优选含有可用下列通式表示的残部的聚砒。下面给出的通式展示出这种聚砒的骨架，但是可以改变其苯环部分。



这里待用的具有高分子量(2-1)和低分子量(2-2)的亲水性聚合物组分, 优选的是, 在任何交联之前(如以后所述)于25°C下可溶于水的那些聚合物, 这些聚合物包括聚乙二醇、聚乙烯醇, 羧甲基纤维素和聚乙烯基吡咯烷酮, 它们中的每一种可以单独使用或彼此结合起来使用。就它们的用途而言, 没有特别的限制, 但是优选聚乙烯基吡咯烷酮, 因为它在工业上有比较高的使用价值。

在本发明中使用两种或多种具有不同分子量的亲水性聚合物组分。关于它们的分子量分布, 优选高分子量组分的重均分子量是低分子量组分的五倍或更高。

作为溶剂(3), 优选使用能同时有效地溶解疏水性聚合物、亲水性聚合物和添加剂(如果有)的那些两性溶剂。这类溶剂包括二甲基乙酰胺、二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、丙酮、乙醚、和2-甲基吡咯烷酮, 这当中, 就安全、毒性和通常避免危害性的各项考虑时, 优选的是二甲基乙酰胺。

优选的添加剂(4)是对于疏水性聚合物为不良溶剂的那些

物质，但是它与亲水性聚合物是有相容性的。这类添加剂包括醇（乙醇）、甘油、水、和酯类，但其中就方法的适用性方面考虑时，优选的是水。当疏水性聚合物是聚砜时，这些特殊的添加剂是特别优选的。

尽管不希望受理论的约束，但是，通过添加高分子量的亲水性聚合物所获得的溶液稳定性方面的改进，可能是由于下面的原因。

用作添加剂的物质，对于疏水性聚合物而言，其大多数是起着不良溶剂的作用，通过分子间的力与共存的亲水性聚合物形成笼形物和不直接与疏水性聚合物接触。但是，由于在溶解过程中达到的高温，可能使它的一部分脱落引起二聚物和由疏水性聚合物得到的其它齐聚物的重结晶，导致溶液混浊。当亲水性聚合物的分子量增大时，笼形化作用将会更活跃地进行，从而更有效地使溶液稳定。

在聚砜的情况下，至少工业上生产的疏水性聚合物只能购到低分子量产品（在聚砜的情况下为 $\leq 34,000$ ），这可以通过适当选择亲水性聚合物的分子量而方便地控制溶液的粘度。自然地，降低溶液的粘度会引起在中空纱线膜的形成过程中的纱线的大量破裂，从而导致方法的稳定性下降。该方法是通过在混合溶液中含有高重均分子量的组分来获得其它的优点。就此而论，指出的事实是，尽管对于普通高分子量的亲水聚合物的这样的优点早有过尝试（参见参面的JP-A-6-233921），但是，现有技术中并没有指明按照本发明的通过控制分子量分布而在膜性能方面获得的卓越的优点。

其次，关于溶液中的聚合物含量将叙述于下。如上所述，增加聚合物的含量可以更有效地成膜，但是，会降低多孔性和将使水的渗透性下降，这表明为须有一个优选的范围。例如，作为疏水性聚合物，特别是聚砜，其最佳用量范围为该溶液总重量的10-30%，优选15-25%，而作为亲水性聚合物，特别是聚乙烯基吡咯烷酮，其最佳用量范围为溶液总重量的2~20%，优选3~15%。为制造即具有高的选择渗透性又具有低的清蛋白渗透率的那种膜时，重要之点在于使用两种或多种亲水性聚合物组分，以及分子量为100,000或更高的亲水性聚合物链的含量的优选范围为1.8~20wt% (以溶液的总重量为基准计)。该含量过高会导致溶液的粘度过分地增加，其结果不仅会给成膜带来困难，而且也将会有损于它的水渗透性和扩散性。相反，如果含量太低时，又将不可能构成可渗透到中至高分子量的引起尿毒症的蛋白质所需要的网状物。具有这样组成的溶液，例如，可以与芯液一起通过环形喷嘴 [(装配有由一对 (优选同轴) 管组成的双管的轴端) 排料作为鞘液，以便形成中空纤维膜。通常，该膜的形成是通过将芯液和鞘液直接排料到凝固浴中 (湿法纺纱) 或在经过气隙转送之后排料到凝固浴中 (干/湿法纺纱)，通常 (尤其是聚乙烯基砜和聚乙烯基吡咯烷酮) 是在30~50°C的温度下进行的，最好，将许多这样的中空纤维排列起来从而提供一种中空纤维膜。然后使其经受某些为满足洗涤和湿度保持所要求的常规过程，接着通过卷取而获得膜的模件制品。在典型的洗涤方法中 (尤其对于聚砜和聚乙烯基吡咯烷酮的混合物)，是在50~85°C的温度下用水漂洗该膜。该洗涤步骤能够将存在于该膜中的水可溶的亲水性组分充分地洗涤除

去，以避免它在人工肾脏应用中可能发生其它对亲水性聚合物的强烈洗提。为使膜更适用，可以对该膜进行难溶处理，在该处理中是将膜中所含的事先是水溶性的亲水性聚合物的至少一部分变为不溶并保留在膜中。该处理可由交联方法实现。而交联最好由 γ -射线法、电子束、加热、或化学处理以使洗提减至最小值来完成。最优选的是，采用 γ -射线照射进行的交联是有效的，优选的照射能量是10~50KGY，较优选的是20~40KGY。

该交联作用可以这样进行，例如，使疏水性聚合物链，即基质，与那些亲水性聚合物连接，以减少亲水性聚合物的洗提，从而可以使其生产出满足人工器官要求标准的模件。这样的处理似乎可能在性能或结构方面引起一些变化。然而，对于中至高分子量蛋白质为高渗透性的网的结构将会更加坚固地保持或加固作为交联处理的结果，它的性能将几乎保持不变，仅仅稍受损坏。

由于亲水性聚合物网在疏水性聚合物的颗粒表面上，它形成疏水性聚合物膜的骨架，这种按上述方法制造的选择性渗透膜能够有效地扩散尿毒素和能够捕捉清蛋白（一种有用的蛋白质），从而提供出一种血液处理用的高性能膜出乎意料的是，我们发现，将少量的低分子量聚合物链加到膜中的高分子量亲水性聚合物中会起到增加扩散性能的作用，特别是对中至高分子量的蛋白质，同时还能对清蛋白，一种有用的蛋白质，起到控制渗透率的作用。这可能是因为低分子量聚合物链进入到高分子量聚合物链的大网中，结果形成了一种对于中等分子量的蛋白质具有渗透性的合适的网。当只使用高分子量的聚合物链时，它将不能达到对于人工肾脏所要求的低的清蛋白渗透率，同时维持高的水渗透性。当只

使用低分子量的聚合物链时，另一方面，通过适当改变制膜条件难以控制孔的大小。

制膜条件的改变好像会使该工艺不稳定导致膜质量下降，而且，增加水渗透性将使该膜不适于透析血液处理，因为可能在某一点处发生清蛋白突漏现象。因此用于本发明的最佳分子量范围被确定。特别是，重要的问题在于，膜中的亲水性聚合物，尤其是在不溶化作用之前，具有低于100,000 分子量的链相当于亲水性聚合物总重量的10~50%，而分子量为100,000或更高的链相当于亲水性聚合物总重量的90~50%。而且，为了达到上述特征，亲水性聚合物在膜中的含量应是疏水性聚合物和亲水性聚合物总重量的3-15wt%。如果该含量非常低，膜的吸湿性下降，在与血液接触时要引起凝聚作用。

实现本发明的特别优选的一类膜，是不溶化处理以后得到的，在至少一种极性溶剂，例如，二甲基甲酰胺(DMF)中不溶物的含量为2~15wt%，并且还具有下列特征：按照固相 ^{13}C -NMR谱分析，是从由疏水性聚合物和亲水性聚合物组成的混合物制膜，和按照元素分析，起源于疏水性聚合物和亲水性聚合物的不溶物组分分别占15-40wt%和85~60wt%。因此，尤其是对于已被不溶化处理了的聚砒和聚乙烯基吡咯烷酮的混合物而言，它在DMF中的溶解性很好地表示出交联程度，因此亲水性聚合物的任何洗提可能都在透析中发生。

试验表明，实现本发明的膜表现出的总质量传递系数(K_o)，对至少30Å的斯托克斯半径而言，为0.0025cm/分或更大，由用葡萄糖聚糖的扩散性能试验测定的，在下面将对其进行说明，并且它

对清蛋白的渗透率为4%或更低。

参考附图和实施例将更详细地说明本发明的优选实施方案。

在图中，图1表示用 γ -射线照射前膜中的聚乙烯基吡咯烷酮（一种亲水性聚合物）的分子量分布。图2展出了用 γ -射线照射之后膜中的总质量传递系数(K_o)与斯托克斯半径之间的关系图。

在实施例中所用测试方法如下所述。

(1)、水渗透性的测定

将100mmHg的液压施加于膜的模件(1.6m²的面积)中的中空丝的內部(该模件是由封闭了两端的中空丝制造的)，然后测定每单位时间里从该模件中出来的滤液的量。用下列公式计算水的渗透性能。

$$UFR (ml/hr/m^2/mmHg) = Q_w / (P \times T \times A)$$

式中 Q_w 是滤液量(ml)， T 为流出时间(hr)， p 是压力(mmHg)，和 A 为膜面积(m²) (折合的中空丝的内表面)。

(2)、扩散性能的测量(用葡萄聚糖)

所用的方法基本上与如下所述的透析性能测定所用方法相同。首先，中空纤维膜透析器具有一个在37°C时以200ml/分速率加热50分钟牛血清500ml灌注的血液侧面，但是没有透析液的任何溢出，然后除去透析液并以20ml/分的速度下进行10分钟通过灌注液流速控制的过滤。(上述过程被认为是牛血清的1-小时循环)。在冷藏箱中贮存12小时以后，该透析器在它被用于试验之前，通过注入2升生理盐水对其进行洗涤。六个分别具有不同分子量(-1

,200、-6,000、15,000~20,000、40,000、56,000、222,000)的葡萄聚糖产品(由FULKA提供)全部溶于超滤水中以制备一种含每种葡萄聚糖产品为0.5mg/ml的溶液(总葡萄聚糖浓度为3mg/ml)。该溶液被加热到37°C,维持该温度1并用泵以200ml/分的流速输送到血液侧面(中空丝的内部),同时将保持37 °C温度的超滤水以500ml/分流速从透析液侧面送入,在便形成一种与来自血液侧面的液流成逆流的流动。这里重要的是调节滤压为零。即该膜的扩散性能将在没有发生超滤的状态下测定。该溶液连续供给20分钟以确保平衡,随后在血液侧面上的进口处,血液侧面的出口处,和透析液侧面处抽样。该溶液试样通过具有0.5 微米孔径的过滤器被过滤。使用凝胶渗透色谱柱(TSKgel G3000PW, 由TOSO CO., Ltd 提供)在下面的条件下对该过滤液进行分析:柱温40°C、液相色谱级的纯水用作流动相、1ml/分,试样载荷50 μ l。从血液面上入口处和出口处的浓度变化来计算总质量传递系数。测量之前,用5个单分散性的葡萄聚糖产品对柱子进行校准。使用下面的公式计算总质量传递系数。

$$\begin{aligned} & \text{余隙, } C_L \text{ (ml/分)} \\ & \frac{C_{Bi} - C_{Bo}}{C_{Bi}} = Q_B \end{aligned}$$

式中 C_{Bi} 为模件入口处的浓度, C_{Bo} 为模件出口处的浓度, 和 Q_B 为液体(灌注液)送入到模件的速度(ml/分)。

总质量传递系数, K_o , (cm/分)

$$=Q_B/[A \times 10^4 \times (1-Q_B/Q_g) \times \ln[1-(C_L/Q_g)]]/[1-(C_L/Q_B)]$$

式中A是面积(m^2)和 Q_g 是透析液送入到模件的速度, 并且斯托克斯半径是根据基于下面J.Brandrup, E.H. Immergut 的"Polymer Handbook"(1989)VH PP112~113, John Wiley & Sons, Inc., 和Jinko-Zoki(人工器官), Vol. 13, No. 6, (1984)PP. 23- 30 给出的公式计算的。

斯托克斯半径(\AA)= $0.4456 \times (\text{葡萄糖聚糖的分子量})^{0.43821}$

(3) 清蛋白渗透率的测定

使用具有30%的血细胞比容数值和总蛋白质含量为6.5g/dl, 和在血液贮存器中保持在37°C温度下的牛血液(肝素处理过的)。用泵以200ml/分的速度将溶液送入到中空丝纤维的内部, 但将无透析液送到外面。在此方法中, 调节模件出口处的压力以达到每 m^2 的模件面积过滤速度为20ml/分(相当于对 $1.6m^2$ 上32ml/分), 并且该滤液和来自出口处的血液被送回血液贮罐中。回流开始一小时以后, 对在中空丝方面的入口处和出口处的血液和滤液抽样。来自血液侧面的试样和来自滤液侧面的试样分别采用BCG法和CBB法仪器(Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)进行分析, 然后从这些浓度计算该清蛋白的渗透率(%)

$$\text{清蛋白渗透率 (\%)} = \frac{2 \times C_F}{(C_{Bi} + C_{Bo})} \times 100$$

式中 C_F 、 C_{Bi} 和 C_{Bo} 分别是在滤液中，模件入口处和模件出口处的清蛋白浓度。

(4) 聚乙烯基吡咯烷酮的分子量分布的测量(采用凝胶渗透色谱)

将使其满足凝聚/漂洗过程要求以后的100mg份量的一种中空丝溶解到5mm的二氯甲烷中(在 γ -射线照射之前)，再在盐存在下经受水萃取，以制得一种溶液。再对它进行离心分离(20,000rpm \times 10分)并将水层通过孔径为0.5微米的过滤器进行过滤从而制得一种样液。在23°C的温度下使用两根具有8,900 的理论塔板数的串联式TOSO TSK-gel-GMPW0 \times 1柱子,按下述条件对该液体进行分析:0.08M的三羟甲基氨基甲烷缓冲液(pH7.9)作为流动相，流速是1ml/分，和试样荷载为0.3 μ l。以5 个单分散性聚乙二醇产品作为参照物来测定该分子量分布。

(5) 在纺丝液中的聚乙烯基吡咯烷酮的重均分子量

在纺丝液中引进的聚乙烯基吡咯烷酮的重均分子量是通过所谓的K值测定的(即使用下面的方式从所说的K 值就可以算出重均分子量)，也可以按照题目是做“Kollidon: 聚乙烯基吡咯烷酮对于制药工业”的BASF技术情报文献的图15中的图解法进行测定：

$$M_w = a \times K^{2.87168}$$

式中MW是重均分子量

K是K值; 和

a是经验值(1.055495)

(6) 用元素分析法测定聚乙烯基吡咯烷酮的含量

用 γ -射线照射过的试样在常温下用真空泵干燥。用碳氢氮元素分析仪分析10mg份量的试样, 并从氮含量计算聚乙烯基吡咯烷酮的含量也对(6)节中得到的不溶物进行测定, 并且计算源于聚乙烯基吡咯烷酮和聚砜的各组分的含量。

(7) 不溶物含量的测定

制备用 γ -射线照射过的10g份量的中空丝并在室温下溶解在100ml的二甲基甲酰胺中。在1,500rpm条件下将该溶液离心分离10分钟分离出不溶物, 并除去上层清液。该过程重复三次。使得到的固体物蒸发和干燥, 并用其重量计算不溶物的含量。

实施例1

将18份聚砜(Amoco Udel-P3500)、3份聚乙烯基吡咯烷酮(BASF K90)、和6份聚乙烯基吡咯烷酮(BASP K30)加到72份二甲基乙酰胺和1份水中, 接着加热溶解提供一种制膜溶液。该溶液的粘度于30°C下为70泊。该溶液被导入到50°C下的纺丝组件, 作为鞘液, 与芯液(是由65份二甲基乙酰胺和35份水组成的溶液)一起进料到装配有一对共轴管的轴端的环形挤出喷丝孔, 该环形挤出喷丝孔的外径为0.3mm、内径为0.2mm。该芯液和鞘液从该喷丝孔进入干区, 所述干区长为250mm并在温度为30°C和露点为28°C时含有湿空气, 然后进入含有水/二甲基乙酰胺混合物(80/20, 按重

量计)的在40°C下的凝固浴中停留20秒以形成中空纤维膜,并在80°C下对该膜漂洗20秒。以40m/分的速度收集该中空丝膜并被打包(成为每包中它的面积为1.6cm²的情况)接着装箱去生产模件。γ-射线照射之前用凝胶渗透色谱测定中空丝中残留的聚乙烯基吡咯烷酮的分子量分布。结果表明,具有小于100,000分子量的链和具有100,000或更大分子量的链分别为27%和73%。γ-射线照射之前测定的模件的总质量传递系数(K_o),对于45Å的斯托克斯的半径而言,为0.0025cm/分,以及它的水渗透性能和清蛋白渗透率分别为980ml/hr/m²/mmHg和1.4%。在20~40KGY下用相同的方法γ-射线照射以后再重新测定总质量传递系数(K_o)、水渗透特性、和清蛋白渗透率。结果表明,对于40Å的斯托克斯半径而言的K_o为0.0025cm/分,水的渗透性能为1,000ml/hr/m²/mmHg,并且清蛋白渗透率为1.5%。元素分析表明,聚乙烯基吡咯烷酮在中空丝膜中占8%。γ-射线照射以后中空膜中不溶物占11%。不溶物的组成分析表明,源于聚砜和聚乙烯基吡咯烷酮各占26%和74%。

实施例2

将18份聚砜(Amoco Udel-P3500)、4份聚乙烯基吡咯烷酮(BASF K90)、和5份聚乙烯基吡咯烷酮(BASF K30)加到72份二甲基乙酰胺和1份水中,然后加热溶解制备成膜液。该溶液的粘度在30°C下为120泊。按照实施例1中所述的相应的工艺步骤制备中空纤维膜并掺入模件中。残留在中空丝中的聚乙烯基吡咯烷酮的分子量分布,在γ-射线照射之前采用凝胶渗透色进行测定。结果表明,具有分子量小于100,000的链,和分子量为100,000或更大

的链分别占35%和65%。在 γ -射线照射以后测定总质量传递系数(K_o)、水渗透特性、和清蛋白的渗透率。测定结果表明, 对于33Å的斯托克斯半径时的 K_o 为0.0025cm/分、水的渗透特性为800ml/hr/m²/mmHg、和清蛋白渗透率为2.0%。元素分析表明, 聚乙烯基吡咯烷酮在中空丝膜中占9%。不溶物在 γ -射线照射后的中空丝中占12%。不溶物的组成分析表明, 源于聚砜和聚乙烯基吡咯烷酮的各组份分别占20%和80%。

实施例3

将18份聚砜(Amoco Udel-P3500)和9份聚乙烯基吡咯烷酮(BASF K60)加到72份二甲基乙酰胺和1份水中, 然后加热溶解制备出一种成膜溶液。在30°C下该溶液的粘度为100泊。按实施例1中所述的相应工艺步骤制备中空纤维膜并掺入模件中。用凝胶渗透色谱测定 γ -射线照射以前在中空丝中残留的聚乙烯基吡咯烷酮的分子量分布。测定结果表明, 分子量低于100,000的链和分子量为100,000或更大的链分别占40%和60%。总质量传递系数(K_o)、水渗透特性、和清蛋白渗透率在 γ -射线照射之后被测定。测定结果表明, 对于斯托克斯半径为35Å时的 K_o 为0.0025cm/分、水渗透特性为500ml/hr/m²/mmHg、和清蛋白渗透率为1.8%。元素分析指出, 在中空丝膜中聚乙烯基吡咯烷酮占5%。 γ -射线照射之后中空丝中不溶物占10%。不溶物的组成分析表明, 源于聚砜和聚乙烯基吡咯烷酮的成份各占15%和85%。

对比实施例1

将18份聚砜(Amoco Udel-P3500)、1.5份聚乙烯基吡咯烷酮(BASF K90)、和7.5份聚乙烯基吡咯烷酮(BASF K30)加到72份二甲基乙酰胺和1份水中,然后加热溶解制备成膜溶液。在30℃下该溶液的粘度为60泊。按照实施例1中所述的相应工艺步骤制造中空纤维膜并由该膜制造模件。用凝胶渗透色谱测定 γ -射线照射之前在中空丝中残留的聚乙烯基吡咯烷酮的分子量分布。测定结果表明,分子量低于100,000的链和分子量为100,000或更大的链各占60%和40%。在 γ -射线照射之后测定总质量传递系数(K_o)、水渗透特性、和清蛋白渗透率。测定结果表明,对于斯托克斯半径为25Å时的 K_o 为0.0025cm/分、水渗透特性为600ml/hr/m²/mmHg、和清蛋白渗透率为0.5%。元素分析指出,聚乙烯基吡咯烷酮在中空丝膜中占4%。 γ -射线照射之后不溶物在中空丝膜中占0.15%。不溶物的组成分析表明,源于聚砜和聚乙烯基吡咯烷酮的组分各占10%和90%。

对比实施例2

将18份聚砜(Amoco Udel-P3500)和7份聚乙烯基吡咯烷酮(BASF K90)加到74份二甲基甲酰胺和1份水中,然后加热溶解提供一种制膜溶液。该溶液于30℃下粘度为250泊。根据实施例1所述的相应工艺方法制造中空纤维膜和由该膜制备模件。用凝胶渗透色谱测定 γ -射线照射之前在中空丝中残留的聚乙烯基吡咯烷酮的分子量分布。测定结果表明,分子量低于100,000的链和分子量为100,000或更高的链各占8%和92%。测量 γ -射线照射之后的总质量传递系数(K_o)、水渗透特性、和清蛋白渗透率。测量结

果表明，对于斯托克斯半径为 28\AA 时的 K_o 为 0.0025cm/分 、水渗透特性为 $120\text{ml/hr/m}^2/\text{mmHg}$ 、和清蛋白渗透率为 4.5% 。元素分析指出，聚乙烯基吡咯烷酮在中空丝膜中占 16% 。 γ -射线照射之后不溶物在中空丝中占 20% 。不溶物的组成分析表明，源于聚砜和聚乙烯基吡咯烷酮的组分各占 4% 和 96% 。

对比实施例3

将18份聚砜(Amoco Udel-P3500)和9份聚乙烯基吡咯烷酮(BASF K90)加到72份二甲基乙酰胺和1份水中，然后加热溶解提供一种成膜溶液。该溶液于 30°C 下粘度为30泊。按照实施例1所述的相应工艺方法制造中空纤维膜和由该膜制备模件。通过凝胶渗透色谱测定 γ -射线照射之前在中空丝中残留的聚乙烯基吡咯烷酮的分子量分布。测定结果表明，分子量低于 $100,000$ 的链和分子量为 $100,000$ 或更大的链各占 80% 和 20% 。在 γ -射线照射之后测定总质量传递系数(K_o)、水渗透特性、和清蛋白渗透率。结果表明， K_o 相对于 28\AA 的斯托克斯半径为 0.0025cm/分 、水渗透特性为 $710\text{ml/hr/m}^2/\text{mmHg}$ 、以及清蛋白渗透率为 0.02% 。元素分析指出，聚乙烯基吡咯烷酮在中空丝膜中占 4% 。 γ -射线照射后不溶物在中空丝中占 0.5% 。不溶物的组成分析表明源于聚砜和聚乙烯基吡咯烷酮的组分各占 42% 和 58% 。

上述结果说明，如果能够控制在选择性渗透膜中的亲水性聚合物的分子量，该膜，当在医疗上应用时，能达到低的清蛋白渗透率同时在从低到高的宽分子量范围内维持高的尿毒症的毒素扩散性能。因此，当用于血透析、血过滤、血透析过滤等方面时，

在改善患有肾竭患者的疾病状况方面期望良好的特性。由于它的高的水渗透性，因此该膜能够用于除去内毒素净化透析液的过滤作用中。

说明书附图

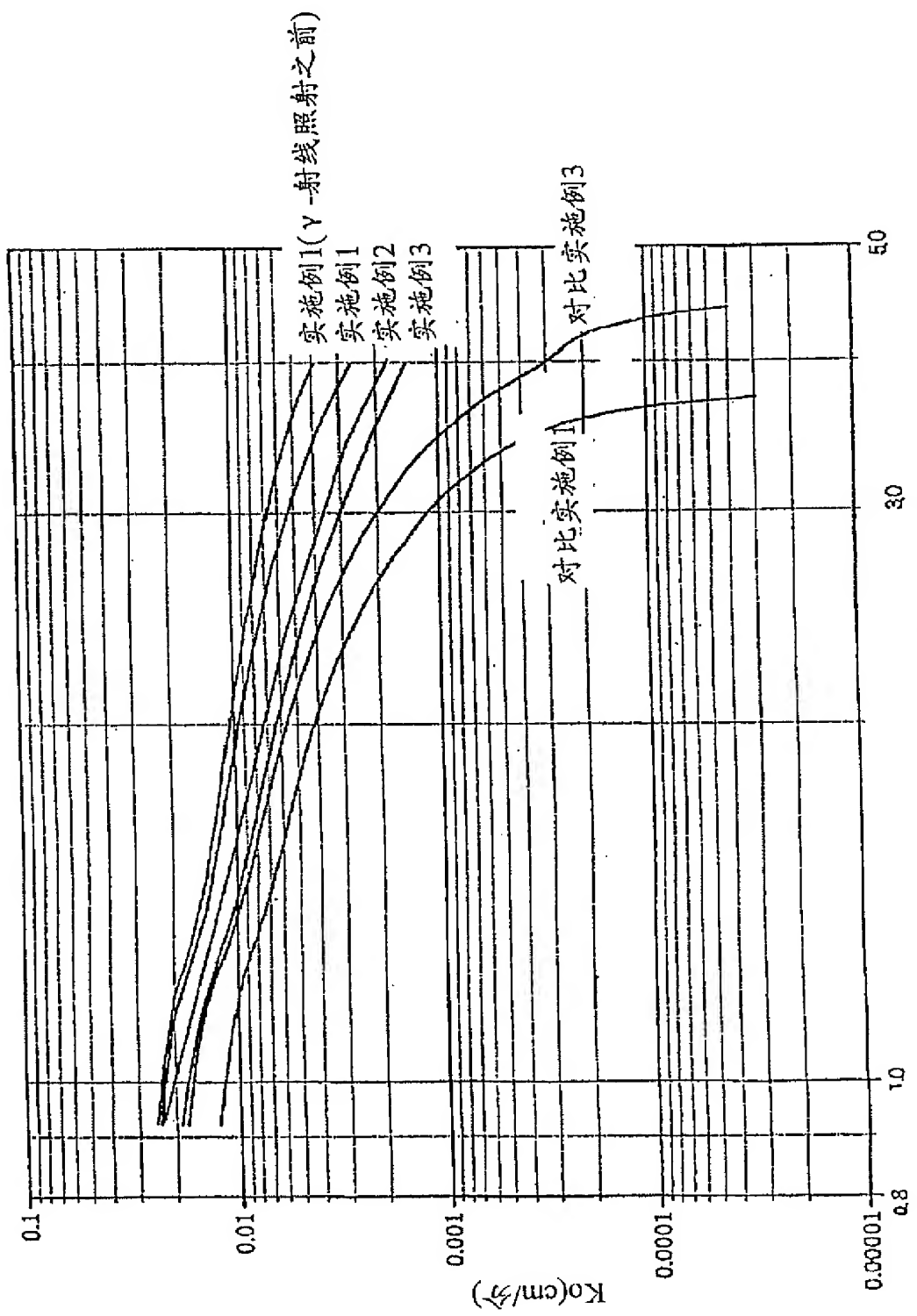


图 1

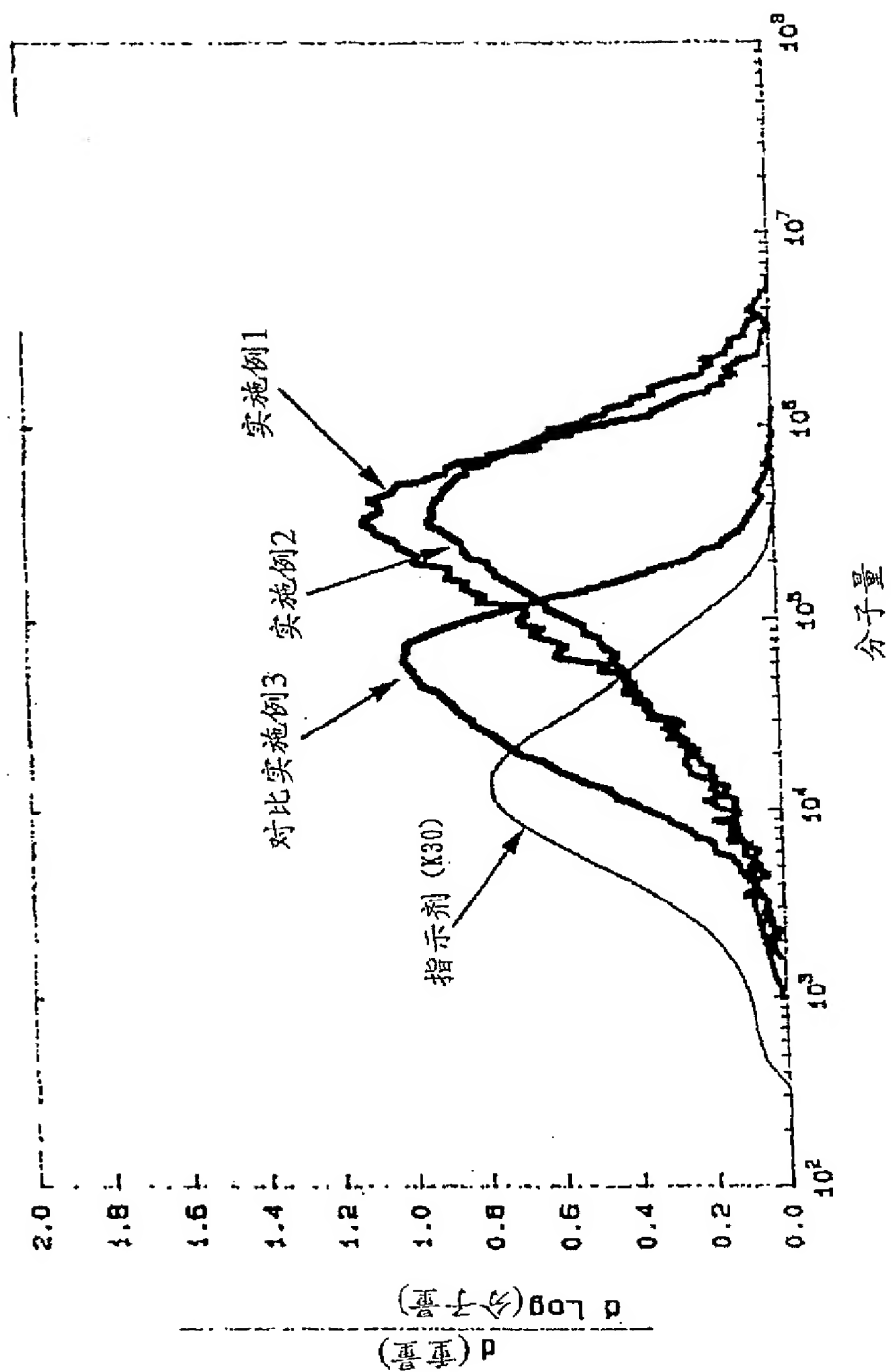


图 2